(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521297
(P2025-521297A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14		CSP　4C086
C07D 471/10	*(2006.01)*	C07D	471/10	103	
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08		
C07D 513/10	*(2006.01)*	C07D	513/10		
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	153	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全49頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-573850(P2024-573850)
(86)(22)出願日　令和5年6月13日(2023.6.13)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月23日(2025.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/025191
(87)国際公開番号　WO2023/244599
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,490
(32)優先日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　518229401
ミラティ セラピューティクス， インコーポレイテッド
ＭＩＲＡＴＩ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８５４３、プリンストン、ルート・２０６・アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
最終頁に続く

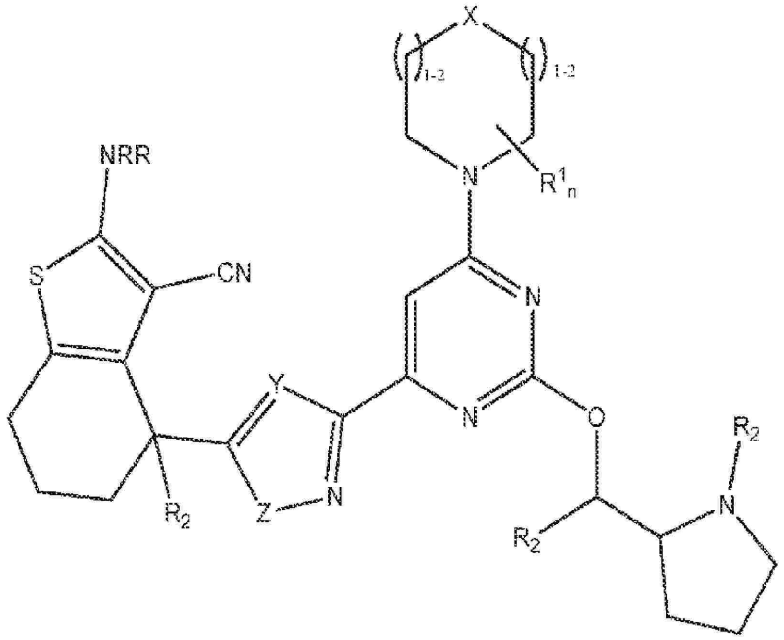
(54)【発明の名称】　汎ＫＲａｓ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、ＫＲａｓ Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ Ｑ６１Ｈのうちの少なくとも１つを阻害する化合物、化合物を含む医薬組成物、並びにその使用方法に関する。

10

20

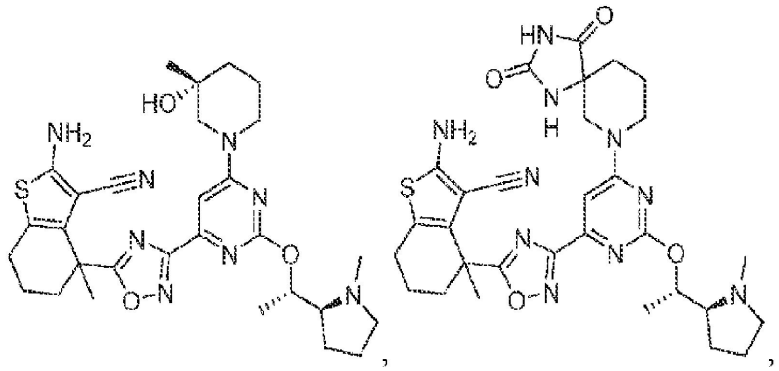
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



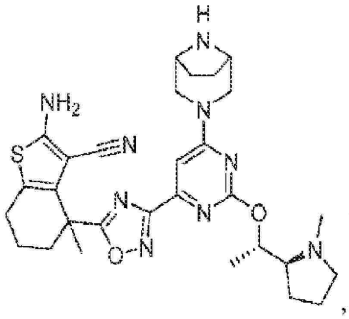
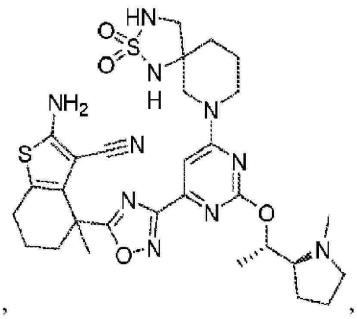
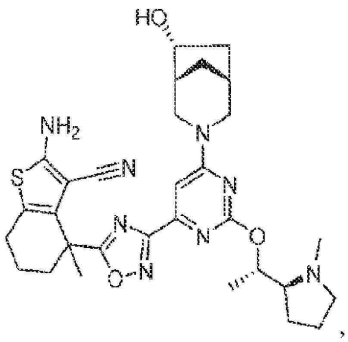
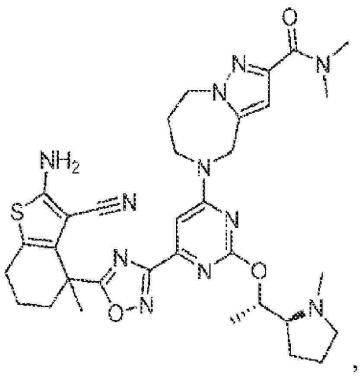
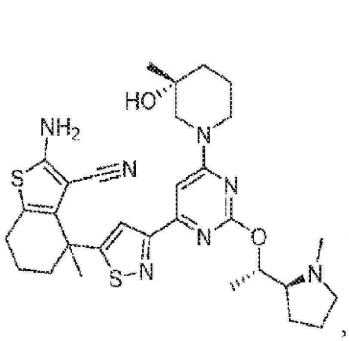
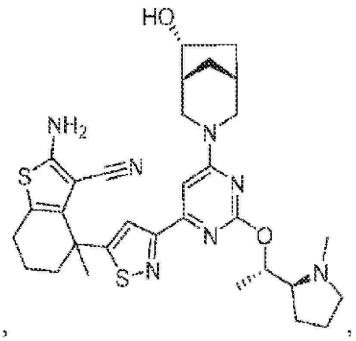
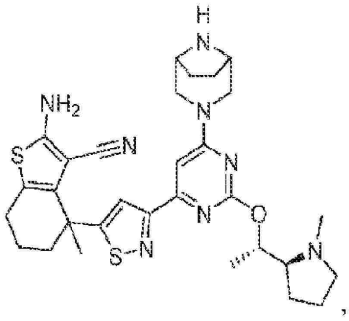
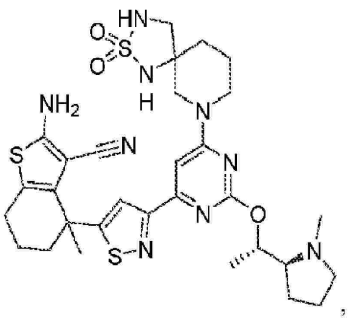
式(I)

又はその薬学的に許容される塩（式中：
Ｘは、ＣＲ、Ｏ又はＮであり；
Ｙは、ＣＲ又はＮであり；
Ｚは、Ｏ又はＳであり；
ｎは、１～４の整数であり；
各Ｒは、独立してＨ若しくはＣ１～Ｃ３アルキルであり；
Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ３アルキル若しくはヒドロキシであり；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つのＲ^{1}は、場合により結合してメチレン若しくはエチレン架橋を形成し；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つのＲ^{1}は、場合により結合してスピロ若しくは縮合環を形成し、前記環は、複素環式又はヘテロアリールであり、前記環は、オキソ及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）（ＣＨ３）から選択される１～２個の置換基で場合により置換され；
各Ｒ^{2}は、独立してＣ１～Ｃ３アルキルである）。
【請求項２】
ｎが２であり、２つのＲ^{1}がＳ及びＮ原子を含む飽和複素環式環を形成する、請求項１に記載の化合物又は塩。
【請求項３】
前記２つのＲ^{1}によって形成された前記飽和複素環式環が、２つのオキソで置換されている、請求項２に記載の化合物又は塩。
【請求項４】
ｎが２であり、一方のＲ^{1}がＯＨであり、他方のＲ^{1}がＣＨ$_{3}$である、請求項１に記載の化合物又は塩。
【請求項５】

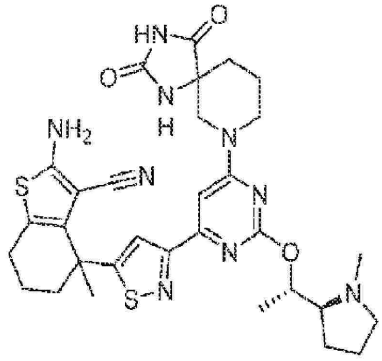
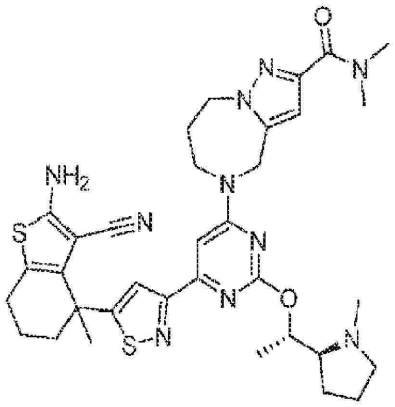
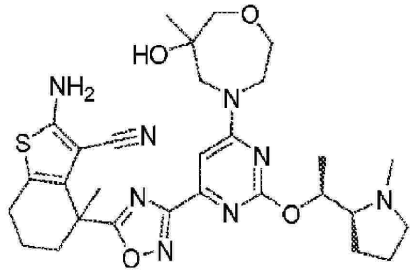
【化２】



【化３】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化４】


,

,


から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

治療有効量の請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項７】

細胞における野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性を阻害するための方法であって、ＫＲａｓ活性の阻害が所望される前記細胞を、有効量の請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項８】

癌を有する患者に、治療有効量の請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６に記載の医薬組成物を投与することを含む、癌を治療するための方法。

【請求項９】

前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇである、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．１～５０ｍｇ／ｋｇである、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記癌が、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（乳管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、腺腫、

過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管細胞癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、グリア細胞腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリア細胞腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜・包膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、腟（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽腫からなる群から選択される、請求項８に記載の方法。

【請求項１２】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１６】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１７】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１８】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１９】
前記癌がＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項２０】
前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である、請求項１１に記載の方法。
【請求項２１】
前記癌が、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの少なくとも１つに関連する、請求項１１に記載の方法。
【請求項２２】
前記癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、直腸癌又は膵臓癌である、請求項７～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
それを必要とする患者における癌の治療方法であって、（ａ）前記癌が、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ

６１Ｈ突然変異に関連していることを決定すること；（ｂ）治療有効量の請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項２４】

前記投与が、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、局所、気管内、直腸内、皮下、及び局所投与からなる群から選択される経路を介して行われる、請求項７～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

前記投与経路が経口である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記投与が静脈内注射である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２７】

前記投与経路が筋内注射である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２８】

前記投与経路が送達デバイスを利用する、請求項２４に記載の方法。

【請求項２９】

投与が病院の環境で行われる、請求項２４に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ＫＲａｓの複数の突然変異型を阻害する化合物、即ち、汎ＫＲａｓ(ｐａｎ－ＫＲａｓ)阻害剤に関する。特に、本発明は、汎ＫＲａｓ化合物、その化合物を含む医薬組成物、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｋｉｒｓｔｅｎラット肉腫２ウイルス癌遺伝子ホモログ（「ＫＲａｓ」）は、低分子ＧＴＰアーゼであり、癌遺伝子のＲａｓファミリーのメンバーである。ＫＲａｓは、不活性（ＧＤＰ結合）状態と活性（ＧＴＰ結合）状態との間の分子スイッチサイクリングとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受け取った上流細胞シグナルを下流エフェクターに伝達して、細胞増殖を含む非常に様々なプロセスを調節する（例えば、非特許文献１を参照されたい）。

【０００３】

悪性腫瘍における活性化ＫＲａｓの役割は、３０年以上前に観察された（例えば、非特許文献２を参照されたい）。ＫＲａｓの異常な発現は、ＧＴＰ結合を安定化し、ＫＲａｓの構成的活性化をもたらす全ての癌及び発癌性ＫＲａｓ突然変異の最大２０％を占める。ＫＲａｓ一次アミノ酸配列のコドン１２、１３、６１及び他の位置でのＫＲａｓ突然変異は、全膵臓腺癌患者の８８％、全結腸／直腸腺癌患者の５０％、及び３２％の肺腺癌患者に存在する（例えば、非特許文献３を参照されたい）。最近の刊行物はまた、野生型ＫＲａｓ阻害が$KRas^{WT}$依存性癌を治療するための実行可能な治療戦略であり得ることを示唆した（例えば、非特許文献４を参照されたい）。

【０００４】

悪性腫瘍におけるＫＲａｓの周知の役割及び様々な腫瘍型におけるＫＲａｓにおけるこれらの頻繁な突然変異の発見により、ＫＲａｓは、癌療法に対する製薬業界の非常に魅力的な標的となった。癌を治療するためのＫＲａｓの阻害剤を開発するための３０年にわたる大規模な発見努力にもかかわらず、ＫＲａｓ阻害剤は、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び／又は有効性を依然として実証していない（例えば、非特許文献５を参照されたい）。

【０００５】

ＫＲａｓ活性を阻害する化合物は、依然として非常に望ましく、研究中であり、それに

はグアニンヌクレオチド交換因子などのエフェクターを破壊する化合物（例えば、非特許文献６を参照されたい）、並びにＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃのアロステリックポケットの共有結合標的化における最近の進歩が含まれる（例えば、非特許文献７及び非特許文献８を参照されたい）。明らかに、ＫＲａｓの阻害剤、特に活性化ＫＲａｓ突然変異体の阻害剤を開発するための継続的な関心と努力が残っている。

【０００６】

したがって、ＫＲａｓ媒介癌の治療に十分な有効性を示す新規な汎ＫＲａｓ阻害剤を開発する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ａｌａｍｇｅｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎ　Ｐｈａｒｍｃｏｌ．１３：３９４－４０１

【非特許文献２】Ｓａｎｔｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８４）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２３：６６１－６６４

【非特許文献３】Ｐｒｉｏｒ　ｅｔ　ａｌｌ．，（２０２０）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　８０：２９６９－７４

【非特許文献４】Ｂｅｒｙ　ｅｔ　ａｌ．，（２０２０）Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．１１：３２３３

【非特許文献５】ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ（２０１５）Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２１（８）：１７９７－１８０１

【非特許文献６】Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１２）Ａｇｎｅｗ　Ｃｈｅｍ　Ｉｎｔ　Ｅｄ　Ｅｎｇｌ．５１（２５）：６１４０－６１４３　ｄｏｉ：１０．１００２／ａｎｉｅ２０１２０１３５８

【非特許文献７】Ｏｓｔｒｅｍ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ　５０３：５４８－５５１

【非特許文献８】Ｆｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１８）ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．９：１２３０－１２３４

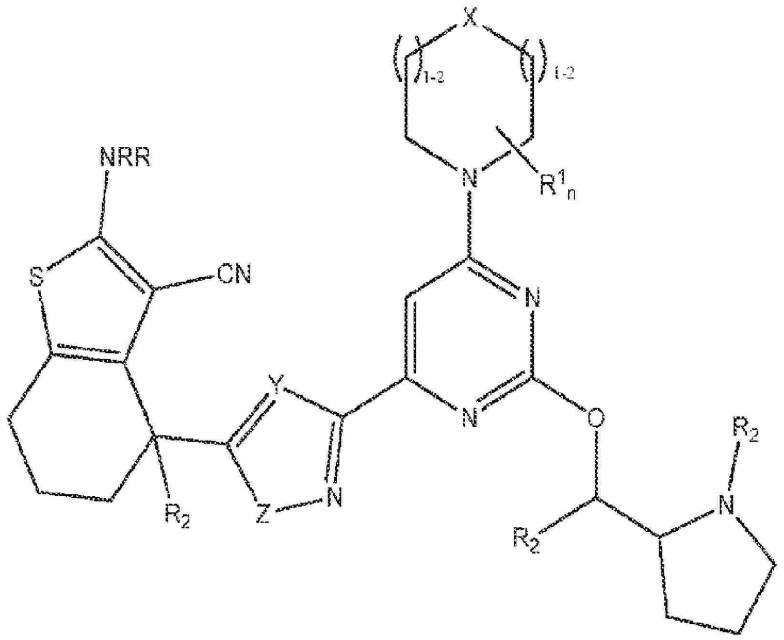
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明の一態様において、ＫＲａｓ活性を阻害する化合物が提供される。特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉ）：

【化１】



式(I)

又はその薬学的に許容される塩により表される（式中：
Ｘは、ＣＲ、Ｏ又はＮであり；
Ｙは、ＣＲ又はＮであり；
Ｚは、Ｏ又はＳであり；
ｎは、１～４の整数であり；
各Ｒは、独立してＨ若しくはＣ１～Ｃ３アルキルであり；
Ｒ^{1}は、Ｃ１～Ｃ３アルキル若しくはヒドロキシであり；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つのＲ^{1}は、場合により結合してメチレン若しくはエチレン架橋を形成し；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つのＲ^{1}は、場合により結合してスピロ若しくは縮合環を形成し、ここで環は、複素環式又はヘテロアリールであり、また環は、オキソ及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）（ＣＨ３）から選択される１～２個の置換基で場合により置換され；
各Ｒ^{2}は、独立してＣ１～Ｃ３アルキルである）。

【０００９】

本発明の別の態様では、治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【００１０】

本発明のさらに別の態様では、細胞において野生型ＫＲａｓ又は１つ以上のＫＲａｓ突然変異、例えばＫＲａｓ突然変異Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈを含む細胞の活性を阻害するための方法であって、該方法は、細胞を本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む、方法。一実施形態では、接触はインビトロである。一実施形態では、接触はインビボである。

【００１１】

細胞増殖をインビトロで又はインビボで阻害する方法も本明細書に提供され、該方法は、細胞を有効量の本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を接触させることを含む。

【００１２】

患者における癌を治療するための方法も提供され、該方法は、治療有効量の本発明の化合物又は医薬組成物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【００１３】

そのような治療を必要とする患者におけるＫＲａｓ野生型、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｈ関連疾患又は障害を治療する方法も本明細書に提供され、該方法は、治療有効量の本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することを含む。

【００１４】

治療法に使用するための、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００１５】

癌の治療に使用するための、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００１６】

ＫＲａｓ野生型又は複数のタイプのＫＲａｓ突然変異、例えばＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異の阻害に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩も本明細書に提供される。

【００１７】

ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ突然変異Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療に使用するための、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００１８】

癌の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００１９】

ＫＲａｓの野生型形態又は突然変異：Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈを含むＫＲａｓの突然変異型の活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００２０】

ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００２１】

それを必要とする患者における癌の治療のための方法も本明細書に提供され、該方法は（ａ）癌がＫＲａｓ野生型又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に関連していることを決定することと（即ち、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｈ関連癌）；（ｂ）治療有効量の式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することとを含む。

【００２２】

汎ＫＲａｓ阻害剤の本明細書に記載の１つの潜在的有用性は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤による長期治療後に耐性を発現する癌の治療のためである。したがって、本発明の実施形態は、癌に罹患している患者が、Ｇ１２Ｃ阻害剤での治療後に耐性付与突然変異の出現

のために無効になるか又は有効性が低下した、本明細書に記載の汎ＫＲａｓ阻害剤で治療されるものを含む。

【００２３】

アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）又はソトラシブ（ＡＭＧ５１０）などの共有結合性ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤によるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異癌の治療は、アダグラシブに対する耐性を付与する追加の突然変異の組み込みをもたらし得る。これらの突然変異は、多数のメカニズムを通して耐性を付与することができる。

【００２４】

コドン１２の突然変異システインを別のアミノ酸に変化させる突然変異は、現在の阻害剤が突然変異システインアミノ酸側鎖と共有結合するため、現在の共有結合ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤を無効にするであろう。同様に、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異アレルに加えて１つの野生型ＫＲａｓアレルを有する患者では、野生型コドン１２グリシンの別のコドンへの突然変異は、新規突然変異タンパク質を介したこれらの腫瘍におけるシグナル伝達のバイパスを可能にするであろう。野生型遺伝子（グリシンコドン）における単一ヌクレオチド置換で起こり得るコドン１２突然変異のレパートリーには、癌で一般的に観察される突然変異、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｃなどが含まれる。システインコドン１２の単一ヌクレオチド塩基置換で起こり得るコドン１２突然変異のレパートリーには、Ｇ１２Ｓ及びＧ１２Ｒに加えて、癌で頻繁に観察されない突然変異、Ｇ１２Ｙ、Ｇ１２Ｆ及びＧ１２Ｗが含まれる。

【００２５】

第２部位突然変異はまた、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤治療に対する耐性を付与するＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異遺伝子内の別の位置で起こり得る。これらの突然変異は、様々なメカニズムを通じて耐性を付与し得る。ＲＡＳタンパク質は、通常、活性なＧＴＰ結合状態と不活性なＧＤＰ結合状態との間を循環する小さなＧＴＰアーゼである。ＲＡＳタンパク質には、上流の受容体チロシンキナーゼによって活性化されるグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ；例えば、ＳＯＳ１）を介してＧＴＰが負荷され、ＲＡＳ依存性シグナル伝達を活性化するエフェクタータンパク質とのその後の相互作用を誘発する。ＲＡＳタンパク質は、ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＧＡＰ）によって劇的に増強されるその固有のＧＴＰアーゼ活性によってＧＴＰをＧＤＰに加水分解する。ＲＡＳタンパク質のコドン１２及び１３での突然変異は、ＧＡＰ刺激ＧＴＰ加水分解を損ない、ＲＡＳは主にＧＴＰ結合活性状態となる。現在の臨床開発中の共有結合性ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤は、ＧＤＰ結合ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃにのみ結合する。Ｇ１２Ｃ突然変異と同じアレル上に存在し得又は存在し得ないＱ６１コドン突然変異などの突然変異は、ＫＲａｓの固有ＧＴＰアーゼ活性を低減し、ＫＲａｓを共有結合阻害の影響を受けにくいＧＴＰ負荷状態に移行させることによる、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤治療に対する耐性のメカニズムとなり得る。Ｒ６８、Ｈ９５及びＹ９６などの共突然変異がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異と共に存在することがあり、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤のＳｗｉｔｃｈ　ＩＩ結合ポケットへの結合親和性を減少させることがある。

【００２６】

本明細書に記載される汎ＫＲａｓ阻害剤は、ＫＲａｓタンパク質へのＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤の結合を減少させる、ＫＲａｓタンパク質に生じる一般的及び一般的ではないコドン１２突然変異に対する活性を示すことができる。

【００２７】

式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスも本明細書に提供される。

【００２８】

本明細書に定義される化合物の調製プロセスによって得られる式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩も本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

本発明は、ＫＲａｓ野生型並びに／又はＫＲａｓの複数の突然変異型、例えばＫＲａｓＧ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異の阻害剤に関する。特に、本発明は、ＫＲａｓ野生型並びに／又はＧ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１ＨなどのＫＲａｓ突然変異の活性を阻害する化合物、治療有効量の化合物を含む医薬組成物、並びにその使用方法に関する。

【００３０】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、特許出願及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「野生型ＫＲａｓ」は、哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の非突然変異型を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「野生型ＫＲａｓ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、野生型ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「野生型ＫＲａｓ関連疾患又は障害」は、野生型ＫＲａｓと関連するか、又は野生型ＫＲａｓにより媒介されるか、又は野生型ＫＲａｓを有する疾患又は障害を指す。野生型ＫＲａｓ関連疾患又は障害の非限定的な例は、野生型ＫＲａｓ関連癌である。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのアラニンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異に関連するか、又はＫＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのシステインによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのアスパラギン酸によるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒ

ｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連癌である。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのアルギニンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連癌である。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのセリンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連癌である。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのバリンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連癌である。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ」は、アミノ酸位置１３でグリシンのアスパラギン酸によるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１

３Ｄ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連癌である。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ」は、アミノ酸位置６１でグリシンのヒスチジンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌である。

【００４０】

本明細書で使用される場合、互換的に使用される「対象」、「個体」又は「患者」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び／又は予防される疾患又は障害の少なくとも１つの症状を経験及び／又は呈したことがある。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する癌を有すると同定又は診断されている（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に陽性である腫瘍を有する対象であり得る（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。対象は、該対象の腫瘍が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する対象であり得る（例えば、腫瘍は、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用してそのように同定される）。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ遺伝子関連癌を有することが疑われる。いくつかの実施形態では、対象は、該対象が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（及び場合により、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のいずれかで治療されるべきであることを示す）。

【００４１】

本明細書に記載の方法又は使用のいずれかのいくつかの実施形態では、アッセイを用いて、患者（例えば、野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌を有するこ

とが疑われる患者、野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌の１つ以上の症状を有する患者、及び／又は野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌を発症する高いリスクを有する患者）からのサンプル（例えば、生物学的サンプル又は生検サンプル（例えば、パラフィン包埋生検サンプル）を使用して、患者が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有するかどうかを決定し、該アッセイには、例えば、次世代配列決定、免疫組織化学、蛍光顕微鏡法、分解ＦＩＳＨ分析、サザンブロット法、ウエスタンブロット法、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロット法、及びＰＣＲベースの増幅（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ及び定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）が含まれ得る。当該技術分野で周知のように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも１つの標識核酸プローブ又は少なくとも１つの標識抗体若しくはその抗原結合断片を用いて実施される。

【００４２】

用語「規制当局」は、医薬の医学的使用を国と共に承認するための国の機関である。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（Ｕ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）（ＦＤＡ）である。

【００４３】

用語「アシル」は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$を指す。

【００４４】

本明細書で使用される用語「Ｃ１～Ｃ６アルキル」、「Ｃ１～Ｃ４アルキル」及び「Ｃ１～Ｃ３アルキル」は、それぞれ１～６個の炭素原子、又は１～４個の炭素原子、又は１～３個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。

【００４５】

用語「Ｃ１～Ｃ３ハロアルキル」及び「Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル」は、それぞれ、１つ以上の水素がハロゲンで置き換えられている、本明細書に定義されるＣ１～Ｃ３アルキル鎖又はＣ１～Ｃ４アルキル鎖を指す。例としては、リフルオロメチル、ジフルオロメチル及びフルオロメチルが挙げられる。

【００４６】

「Ｃ１～Ｃ４アルキレン」基は、２つの他の化学基の間に配置され、該化学基を接続する役割を果たす本明細書で上記に定義されるＣ１～Ｃ４アルキル基を指す。例示的なアルキレン基としては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。

【００４７】

用語「Ｃ１～Ｃ３アルコキシ」及び「Ｃ１～Ｃ４アルコキシ」は、それぞれ－ＯＣ１～Ｃ３アルキル及び－ＯＣ１～Ｃ４アルキルを指し、アルキル部分は、本明細書で上記に本明細書に定義される通りである。

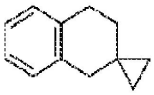
【００４８】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、３～１２個の炭素、例えば３～８個の炭素、さらなる例として３～６個の炭素を有する飽和及び部分不飽和環式炭化水素を含み、シクロアルキル基はさらに、本明細書に定義される１つ以上のＲ^{8}又はＲ^{9}基で場合により置換される。シクロアルキルの例としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。用語「シクロアルキル」はまた、ビシクロ［１．１．１］ペンタニルなどの架橋シクロアルキルも含む。

【００４９】

本明細書で使用される場合、用語「Ｃ１～Ｃ３ヒドロキシアルキル」及び「Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル」は、それぞれ－Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨ及び－Ｃ１～Ｃ４アル

キレン－ＯＨを指す。
【００５０】
本明細書で使用される場合、用語「Ｃ２～Ｃ４ヒドロキシアルキニル」は、－Ｃ２～Ｃ４アルキニレン－ＯＨを指す。
【００５１】
「アリール」基は、本明細書に定義される１つ以上のＲ^{8}又はＲ^{9}基で場合により置換された、１～３個の芳香族環を含むＣ$_{6}$～Ｃ$_{14}$芳香族部分である。一実施形態として、アリール基は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール基である。アリール基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、及びジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。「アリール」はまた、二環式又は三環式環系を指し、それぞれ前記アリール環系の１つ又は２つの環が飽和又は部分的に飽和であり得、前記環系が２つの飽和環を含む場合、前記飽和環は縮合し又はスピロ環式であり得る。環がスピロ環式である２つの飽和環を含むアリール環系の例としては、以下の環系が挙げられる：
【化２】



【００５２】
「アラＣ１～Ｃ６アルキル」又は「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、そのいずれも、独立して、場合により置換され又は非置換であり得る。アラルキル基の例は、限定するものではないが、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－である。置換アラＣ１～Ｃ６アルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されているものである。
【００５３】
「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、３～１２個の原子、例えば４～８個の原子を有する環構造であり、１つ以上の原子は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択され、環Ｎ原子はＮ－Ｏに酸化され得、環Ｓ原子はＳＯ又はＳＯ$_{2}$に酸化され得、残りの環原子は炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式又は架橋環系であり得る。複素環式基は、環炭素又は環窒素上の１つ以上の位置で、１つ以上のＲ^{8}又はＲ^{9}基で場合により置換され、Ｒ^{6}は、式Ｉについて定義された通りである。複素環式基はまた、独立して、環窒素原子上でアルキル、アラルキル、アルキルカルボニルで、又は硫黄上で低級アルキルで場合により置換される。複素環式基の例としては、限定するものではないが、エポキシ、アゼチジニル，アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾピリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１ジオキシド、モルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘキサニル、アザビシクロヘプタニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロノナニル（例えば、オクタヒドロインドリジニル）、アザスピロヘプタニル、ジヒドロ－１Ｈ，３Ｈ，５Ｈ－オキサゾロ［３，４－ｃ］オキサゾリル、テトラヒドロ－１’Ｈ，３’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，２’－ピロリジジン］、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、オキサアザスピロノナニル、オキサアザスピロオクタニルｓ、ジアザスピロノナニル、オキサアザビオシクロヘプタニル（ｏｘａａｚａｂｉｏｃｙｃｌｏｈｅｐｔａｎｙｌ）、ヘキサヒドロピロリジニル４（１Ｈ）－オキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１－オキシド及びテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１，１－ジオキシドが挙げられる。隣接する環状Ｏ及び／又はＳ原子を有する化合物は、この用語の範囲から特に除外される。

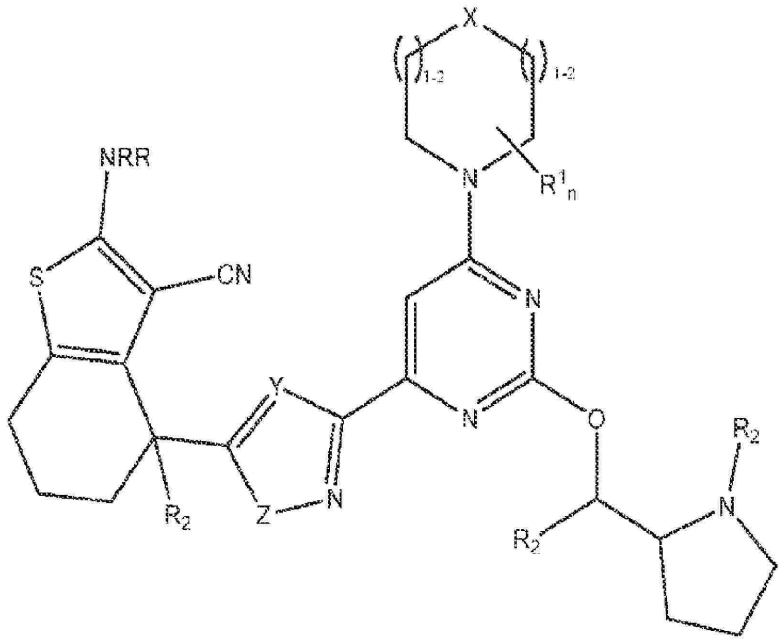
【００５４】
本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される、３～１４個の環原子、好ましくは５　６、６、９、又は１０個の環原子を有し；環状配列で共有される５、１０、又は１４個のπ電子を有し；且つ炭素原子に加えて、環当たり１～３個のヘテロ原子又は少なくとも１つの環中に１～３個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１、３、４－オキサジアゾリル、１、４、４－オキサジアゾリル、１、５、４－オキサジアゾリル、１、４、５－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１、５、４－チアジアジニル、１、３、４－チアジアゾリル、１、４、４－チアジアゾリル、１、５、４－チアジアゾリル、１、４、４－チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１、３、４－トリアゾリル、１、４、４－トリアゾリル、１、５、４－トリアゾリル、１、４、４－トリアゾリル、及びキサンテニルからなる群から選択される。「ヘテロアリール」はまた、炭素原子に加えて、環当たり１～３個の、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択されるヘテロ原子を有する二環式環系を指し、ここで１つの環系は、飽和又は部分的に飽和であり得る。

【００５５】
本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節するか又は阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与されてもよく、又はそれが有効であるレジメンに従って投与されてもよい。

【００５６】
本明細書で使用される場合、化合物の「治療有効量」は、症状を寛解させるか、若しくは何らかの方法で症状を低減するか、又は状態の進行を停止若しくは逆転させるか、又は野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節するか若しくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与されてもよく、又はそれが有効であるレジメンに従って投与されてもよい。

【００５７】
本明細書で使用される場合、治療は、状態、障害又は疾患の症状又は病理が寛解するか、又はそうでなければ有益に改変される任意の方法を意味する。治療はまた、本明細書の組成物の任意の医薬的使用を包含する。

【００５８】
本明細書で使用される場合、特定の医薬組成物の投与による特定の障害の症状の寛解は、永久的であろうと一時的であろうと、持続的であろうと一過的であろうと、組成物の投与に起因し得るか又は関連し得る任意の軽減を指す。
【００５９】
化合物
本発明の一態様において、式（Ｉ）で表される化合物：
【化３】



式(I)

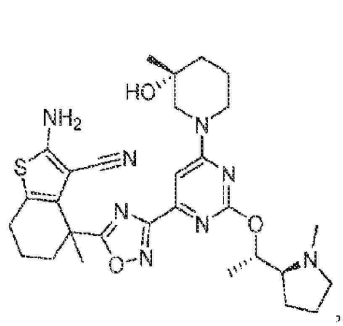
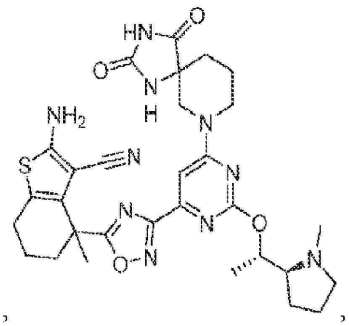
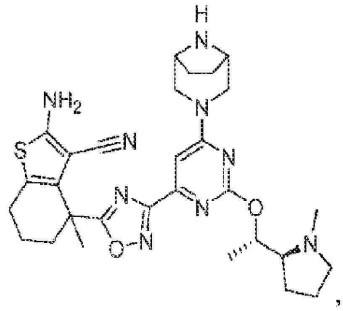
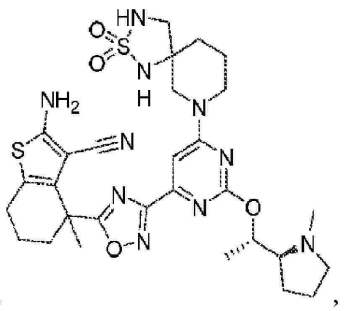
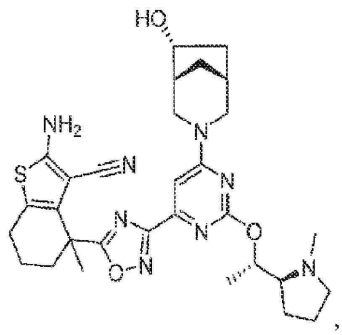
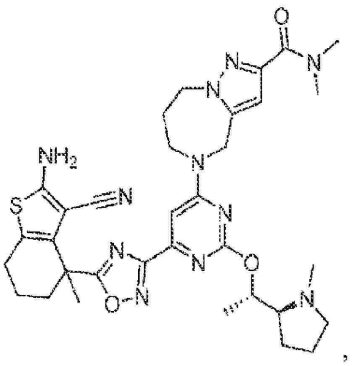
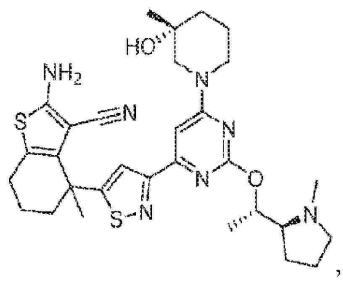
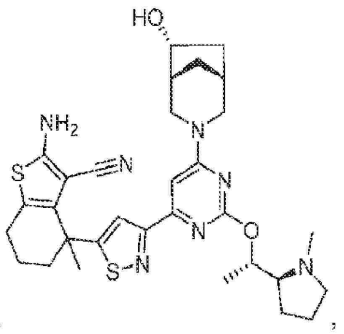
又はその薬学的に許容される塩が提供される（式中：
Ｘは、ＣＲ、Ｏ又はＮであり；
Ｙは、ＣＲ又はＮであり；
Ｚは、Ｏ又はＳであり；
ｎは、１～４の整数であり；
各Ｒは、独立してＨ若しくはＣ１～Ｃ３アルキルであり；
Ｒ^{1}は、Ｃ１～Ｃ３アルキル若しくはヒドロキシであり；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つ及びＲ^{1}は、場合により結合してメチレン若しくはエチレン架橋を形成し；又は
ｎは、少なくとも２であり、２つのＲ^{1}は、場合により結合してスピロ若しくは縮合環を形成し、ここで環は、複素環式又はヘテロアリールであり、また環は、オキソ及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）（ＣＨ３）から選択される１～２個の置換基で場合により置換され；
各Ｒ^{2}は、独立してＣ１～Ｃ３アルキルである）。
【００６０】
本発明の特定の実施形態では、ｎは２であり、２つのＲ^{1}は、Ｓ及びＮ原子を含む飽和複素環式環を形成する。
【００６１】
本発明の特定の実施形態では、２つのＲ^{1}により形成された飽和複素環式環は、２つのオキソで置換される。
【００６２】
本発明の特定の実施形態では、ｎは２であり；一方のＲ^{1}はＯＨであり、他方のＲ^{1}は

ＣＨ$_3$である。

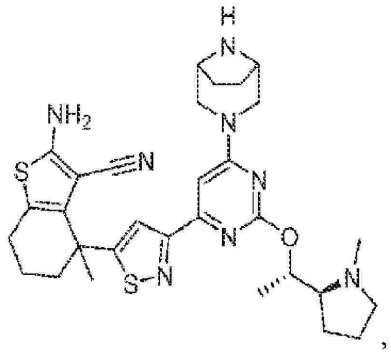
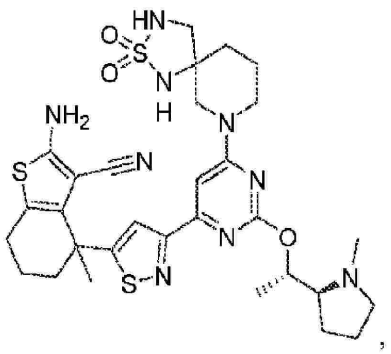
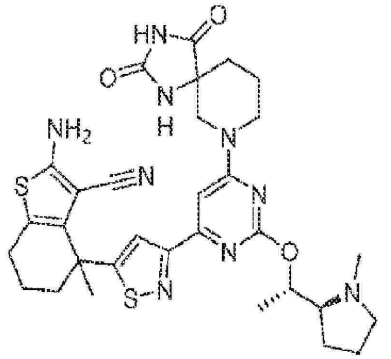
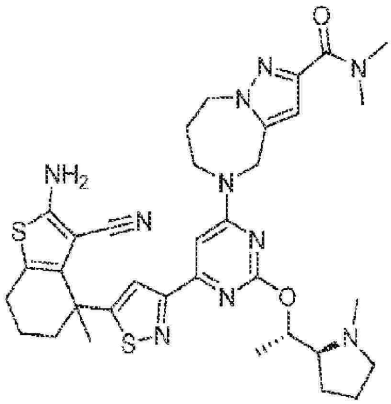
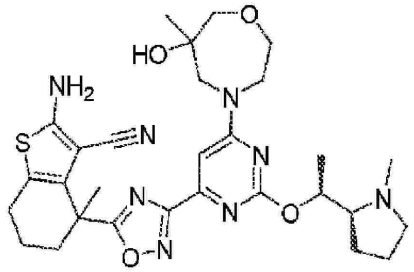
【００６３】

式（Ｉ）の化合物の非限定的な例は：

【化４】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化５】


,

,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００６４】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、上記化合物のビス－塩酸塩、トリス－塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ビス－トリフルオロ酢酸塩、及びトリス－トリフルオロ酢酸塩を含む。式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬組成物に製剤化され得る。

【００６５】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本発明による野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ阻害剤、並びに薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物は、当技術分野で周知の任意の方法によって製剤化され得、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、直腸内、皮下、及び局所投与を含むがこれらに限定されない任意の経路による投与用に調製され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、病院の環境で静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。いくつかの実施形態では、提供される医薬組成物は、静脈内注射などによる全身的な注射によって；又は注射若しくは関連する部位への

適用、例えばシリンジによる直接注射若しくは部位が手術で曝露された際の部位への直接適用によって；又は局所投与によって、治療を必要とする対象に投与され得る。

【００６６】

非経口投与は、ボーラス注射又は持続注入によるものであり得る。注射用医薬組成物は、保存剤を添加して、例えばアンプル内又は多用量容器内で、単位剤形で提示することができる。

【００６７】

提供される医薬組成物はまた、デポー製剤として製剤化され得る。そのような長時間作用性製剤は、（例えば、皮下又は筋肉内）埋め込みによって、又は筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、製剤は、好適なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂で、又は難溶性誘導体、例えば難溶性塩として修飾され得る。

【００６８】

医薬組成物は、必要に応じて、バイアル、パック、又は、活性成分を含有する１つ以上の単位剤形を含み得るディスペンサーデバイスを含むがこれに限定されない医療デバイスで提示され得る。一実施形態では、ディスペンサーデバイスは、注射準備が整った液状製剤の単回用量を有するシリンジを含み得る。シリンジは、投与のための説明書を伴うことができる。

【００６９】

担体の特性は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生物系と適合性を有し、且つ活性成分の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性材料を意味する。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤及び当技術分野で周知の他の材料を含み得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０に記載されている。

【００７０】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩という用語は、上記に特定した化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒性学的作用を最小限に示すか又は全く示さない塩を指す。そのような塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）と共に形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸，アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクツロン酸などの有機酸と共に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、式－ＮＲ＋Ｚ－の第４級アンモニウム塩を特に含む、当業者に公知の薬学的に許容される第４級塩として投与され得、式中、Ｒは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Ｚは、クロリド、ブロミド、ヨージド、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、又はカルボキシレート（ベンゾエート、スクシネートアセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タートレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナメート、マンデロエート、ベンジロエート、及びジフェニルアセテートなど）を含む対イオンである。

【００７１】

活性化合物は、治療される患者において重大な毒性効果を生じることなく、患者に治療有効量を送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。一実施形態では、上述した病状（状態）の全てについての活性化合物の用量は、１日当たり約０．０１～３００ｍｇ／ｋｇ、例えば０．１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲であり、さらなる例として、１日当たりレシピエントのキログラム体重当たり０．５～約２５ｍｇである。典型的な局所投与量は、適切な担体中で０．０１～３％重量／重量の範囲であろう。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて計算

され得る。誘導体がそれ自体で活性を示す場合、有効投与量は、誘導体の重量を用いて上記のように、又は当業者に公知の他の手段によって概算され得る。

【００７２】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載される使用方法において使用され得る。

【００７３】

使用方法

さらに別の態様では、本発明は、細胞における野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ及び／又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性を阻害するための方法を提供し、該方法は、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ及び／又はＱ６１Ｈ活性の阻害が所望される細胞を、有効量の式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含む。一実施形態では、接触はインビトロである。一実施形態では、接触はインビボである。

【００７４】

本明細書で使用される場合、用語「接触させること」は、インビトロ系又はインビボ系において指定の部分を一緒にすることを指す。例えば、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈを本明細書に提供される化合物と「接触させること」は、本明細書に提供される化合物を、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を有するヒトなどの個体又は患者に投与すること、並びに、例えば、本明細書に提供される化合物を、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を含む細胞又は精製製剤を含むサンプル中に導入することを含む。

【００７５】

一実施形態では、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性の阻害が所望される細胞を、有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させて、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節する。

【００７６】

野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節することにより、本明細書に記載される方法は、細胞内の野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性の増強をもたらす、望ましくない細胞増殖を阻害するようにデザインされている。細胞は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの所望の負の調節に影響を及ぼすために、特定の治療レジメンに従って単一の用量又は複数の用量で接触され得る。野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ

１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上に結合する化合物の能力は、下記の実施例Ａ及びＢに記載されている物を含む、周知の方法を用いてインビトロで監視することができる。加えて、細胞における例示的な化合物の阻害活性は、例えば、例えば下記の実施例Ｃに記載されている方法を用いて、リン酸化ＥＲＫの量の野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性のうちの１つ以上の阻害を測定することによって監視することができる。

【００７７】

別の態様では、それを必要とする患者における癌の治療方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法が提供される。

【００７８】

本明細書に提供される組成物及び方法は、それを必要とする患者における野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌の治療に使用することができ、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む組成物及び方法が提供される。一実施形態では、野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌は、肺癌である。

【００７９】

本明細書で提供される組成物及び方法は、肺、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸癌、精巣癌などの腫瘍を含む非常に様々な癌の治療に使用することができる。より詳細には、本発明の組成物及び方法によって治療することができる癌には、星状細胞、乳房、頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭部及び頸部、肝細胞、喉頭、肺、経口、卵巣、前立腺及び甲状腺癌並びに肉腫などの腫瘍タイプが含まれるが、これらに限定されない。より詳細には、これらの化合物は：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（乳管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管細胞癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨性外骨腫（ｏｓｔｅｏｃａｒｔｉｌａｇｉｎｏｕｓ　ｅｘｏｓｔｏｓｅｓ））、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（ｃｈｏｎｄｒｏｍｙｘｏｆｉｂｒｏｍａ）、類骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、グリア細胞腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリア細胞腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜・包膜細胞腫

瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫を治療するために使用され得る。特定の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、直腸癌又は膵臓癌である。特定の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌である。

【００８０】

患者への投与濃度及び投与経路は、治療される癌に応じて変動することになる。化合物、その薬学的に許容される塩、並びにそのような化合物及び塩を含む医薬組成物はまた、他の抗悪性腫瘍化合物、例えば化学療法と共投与されてもよく、又は、手術前若しくは手術後の補助剤として、放射線若しくは外科的処置などの他の治療と組み合わせて使用されてもよい。

【００８１】

治療法に使用するための本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００８２】

癌の治療に使用するための、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００８３】

野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの阻害における使用のための、式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００８４】

野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連の疾患又は障害の治療における使用のための、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００８５】

癌の治療のための医薬の製造における本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００８６】

野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの活性の阻害のための医薬の製造における本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００８７】

野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連の疾患又は障害の治療のための医薬の製造における本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【００８８】

それを必要とする患者における癌の治療のための方法も本明細書に提供され、この方法は（ａ）癌が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ

Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異に関連していることを決定することと（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）；（ｂ）治療有効量の式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することとを含む。

【００８９】

当業者は、好適な既知の一般に受け入れられている細胞及び／又は動物モデルを用いたインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【００９０】

当業者は、健康な患者及び／又は所与の障害に罹患している患者におけるファースト・イン・ヒューマン（ｆｉｒｓｔ－ｉｎ－ｈｕｍａｎ）、用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医学分野において周知の方法に従って完了され得ることをさらに認識するであろう。

【００９１】

反応スキーム及び実施例

本発明の化合物は、本明細書に記載の合成方法及び反応スキームを用いて市販の試薬から、又は当業者に周知の他の試薬及び従来の方法を用いて調製され得る。例えば、本発明の化合物は、以下に概略される反応スキーム及び実施例に従って調製され得る。

【００９２】

本発明の化合物は、１つ以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物、空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、又は個々の成分／異性体は、市販の試薬並びに当業者に周知の立体異性体及びエナンチオマーの単離のための従来の方法を使用して、例えば、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）又はＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）（Ｄｉａｃｅｌ　Ｃｏｒｐ）キラルクロマトグラフィーＨＰＬＣカラムを使用して、製造業者の説明書に従って分離され得る。或いは、本発明の化合物は、個々の異性体又はエナンチオマーを調製するために、光学的に純粋なキラル試薬及び中間体を使用して合成され得る。別段の指示がない限り、全てのキラル形態（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びラセミ形態は、本発明の範囲内である。別段の指示がない限り、特許請求の範囲を含む本明細書が本発明の化合物を指す場合は常に、用語「化合物」は、全てのキラル（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びラセミ形態を包含すると理解されるべきである。

【００９３】

本発明の化合物は、無水、溶媒和又は水和形態であり得、全てのそのような形態が本発明の範囲内に含まれる。

【００９４】

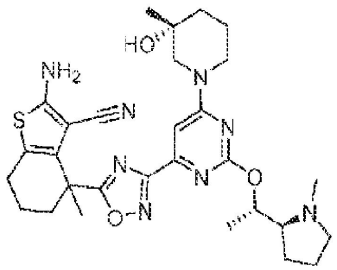
以下の中間体は、本発明のさらなる特定の実施形態を示すことを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【実施例】

【００９５】

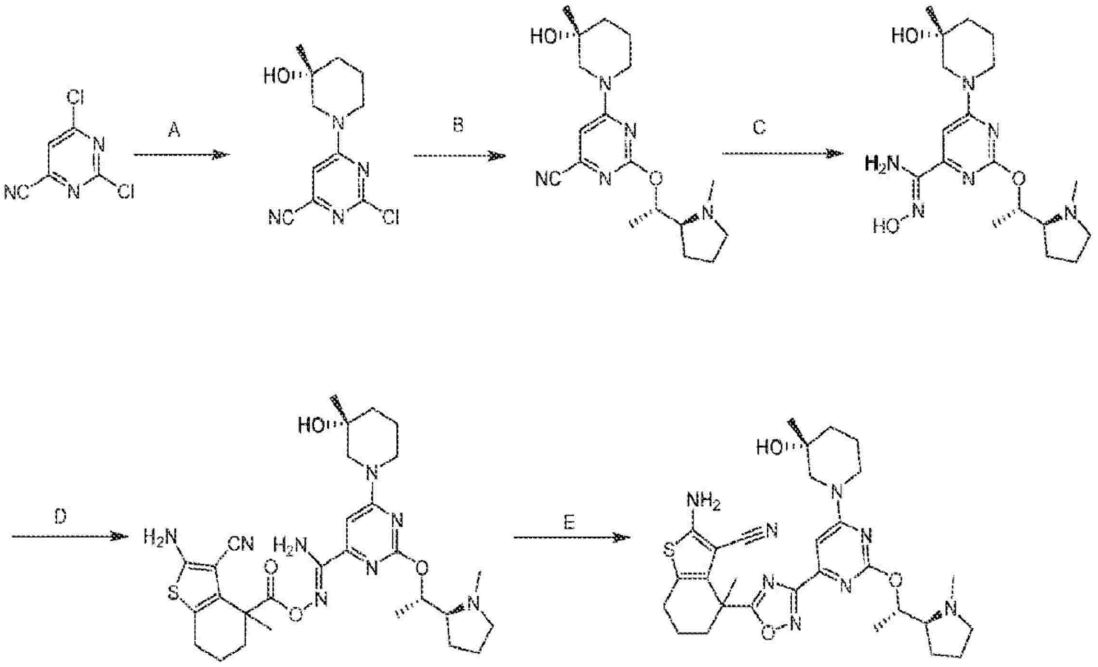
実施例１

【化６】



２－アミノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化７】



工程Ａ．（Ｒ）－２－クロロ－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルボニトリル：２，６－ジクロロピリミジン－４－カルボニトリル（２．００ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（２．９７ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、４．００ｍＬ、２．００当量）を０℃で滴加した。次いで（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－３－オール（１．７４ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）をこの混合物に０℃で加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を０℃でH_2O（１０．０ｍＬ）で、次いでＤＣＭ　１５．０ｍＬ（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル２０：１～１：１）により精製して表題化合物（１．７０ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、収率５７．９％、純度９９．０％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　６．８３（ｓ，１Ｈ），４．６０－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．００－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）．

【００９６】
工程Ｂ．６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボニトリル：（Ｒ）－２－クロロ－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＡＣＮ（５．００ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（７６７ｍｇ、５．９４ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、３．００当量）及び（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エタン－１－オール（３８３ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を滴加した。反応物を８０℃で１４時間撹拌した。（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エタン－１－オール（２５６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）の別のバッチを反応物に加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を水（１０．０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　５０：１）により精製して表題化合物（４００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、収率５３．８％、純度９２．０％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ3）δ　６．５９（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．１９（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．７５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．２５（ｍ，６Ｈ）．

【００９７】
工程Ｃ．（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド：６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＥｔＯＨ（５．００ｍＬ）溶液にNa_2CO_3（１９９ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．３０当量）及び$NH_2OH・HCl$（２６２ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、２．６０当量）を加えた。得られた溶液を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物（５４０ｍｇ、粗）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３７９．３（Ｍ＋１）$^+$；

【００９８】
工程Ｄ．（Ｚ）－Ｎ’－（（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボニル）オキシ）－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド：（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド（１２０ｍｇ、３１７μｍｏｌ、１．００当量）及び２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボン酸（８２．４ｍｇ、３４９μｍｏｌ、１．１０当量）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（１２３ｍｇ、９５１μｍｏｌ、１６５．６８μＬ、３．００当量）及びＰｙＢＯＰ（２４８ｍｇ、４７６μｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で加えた。得られた溶液を０℃～室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、８分）により精製して表題化合物（１００ｍｇ、１５３μｍｏｌ、収率４８．２％、純度９１．２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５９７．３（Ｍ＋１）$^+$。

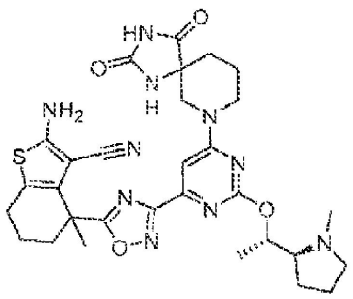
【００９９】

工程Ｅ．２－アミノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：（Ｚ）－Ｎ’－（（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボニル）オキシ）－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド（１００ｍｇ、１５３μｍｏｌ、純度９１．２％、１．００当量）のＴＨＦ（１．００ｍＬ）溶液にＴｒｉｔｏｎ　Ｂ（５６．２ｍｇ、１３４μｍｏｌ、６１．１μＬ、純度４０．０％、０．９当量）を０℃で加えた。得られた溶液を０℃で１時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、８分）により精製し、凍結乾燥して表題化合物（５．２０ｍｇ、９．６０μｍｏｌ、収率６．２８％、純度９２．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７９．３（Ｍ＋１）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ　７．１３（ｓ，１Ｈ），５．２７－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．５１（ｍ，５Ｈ），３．９１－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．９０－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．６８（ｍ，９Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）．

【０１００】

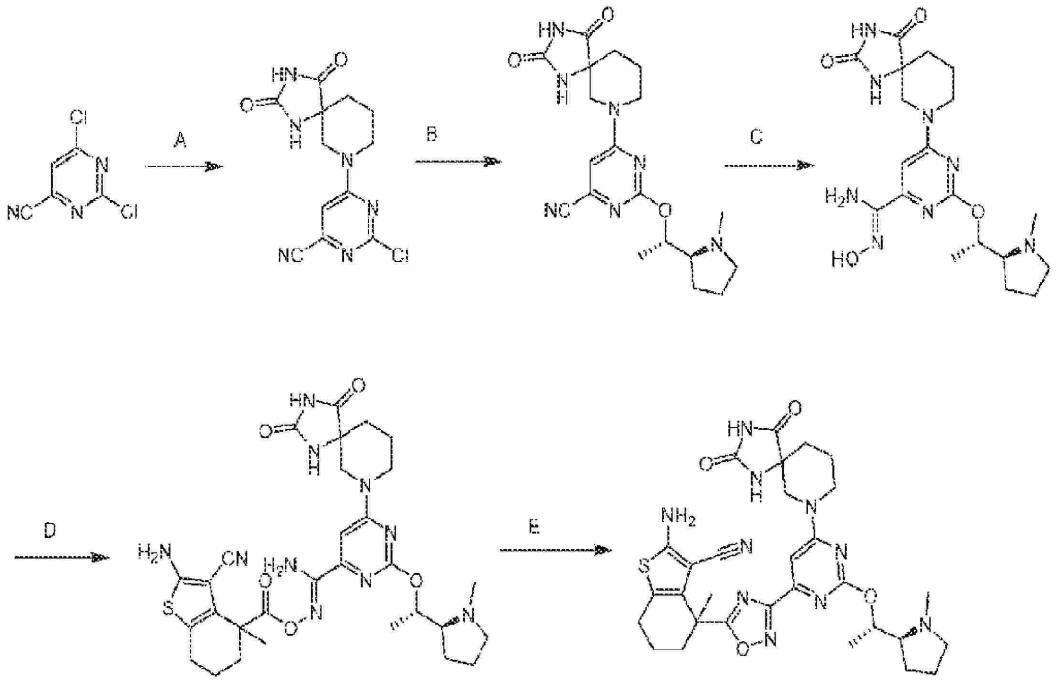
実施例２

【化８】



２－アミノ－４－（３－（６－（２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化９】



工程Ａ～Ｄは、実施例１、工程Ａ～Ｄのように行った。

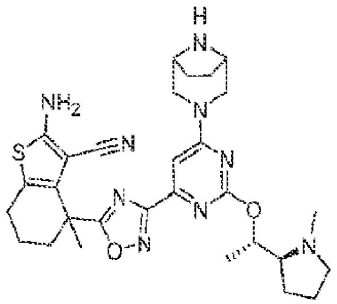
【０１０１】

工程Ｅ．２－アミノ－４－（３－（６－（２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：（Ｚ）－Ｎ’－（（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボニル）オキシ）－６－（２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド（１１０ｍｇ、１４９μｍｏｌ、純度８８．０％、１．００当量）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）溶液にK_2CO_3（４１．１２ｍｇ、２９７．５０μｍｏｌ、２．００当量）を加えた。この混合物を６０～１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで有機層を減圧下で濃縮して残留物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２９％～５９％、８分）により精製して表題化合物（１５．０ｍｇ、２２．２μｍｏｌ、収率１４．９％、純度９３．５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６３３．３（Ｍ＋１）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ　７．１７（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１５（ｍ，８Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．６９（ｍ，１４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１０２】

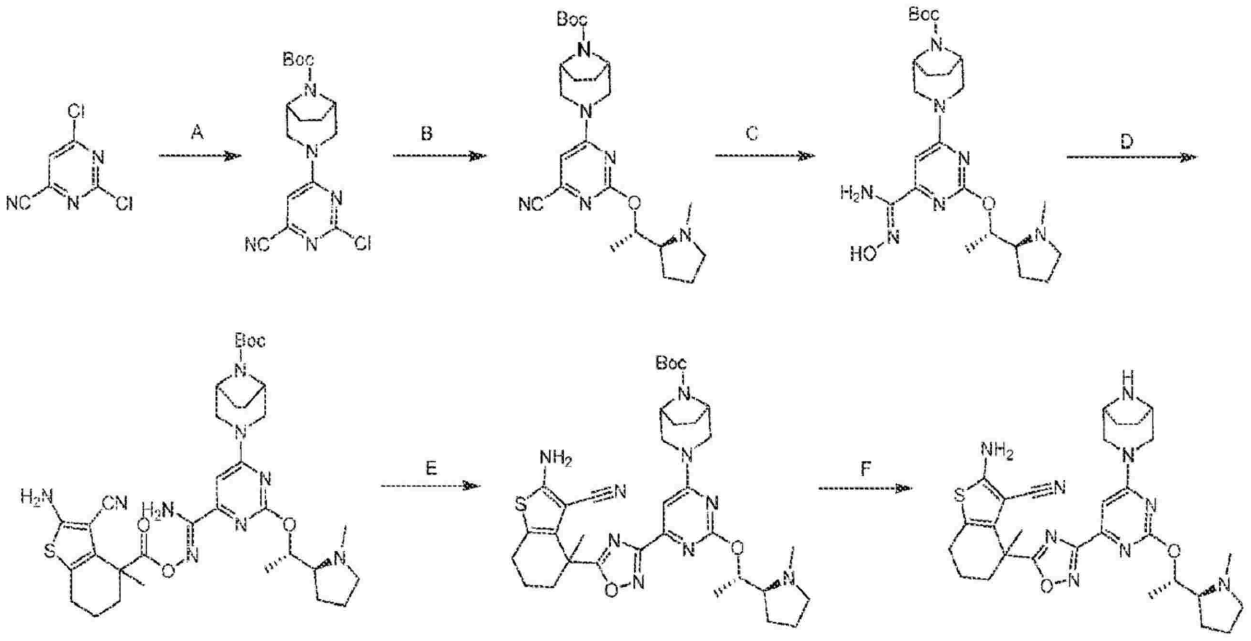
実施例３

【化１０】



４－（３－（６－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－アミノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化１１】



工程Ａ～Ｅは、実施例１、工程Ａ～Ｅのように行った。

【０１０３】

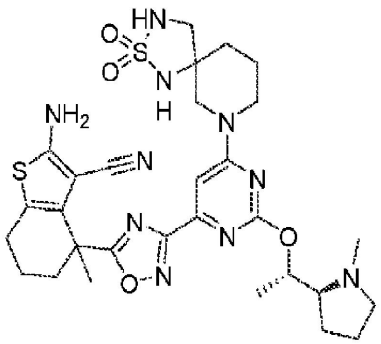
工程Ｆ．４－（３－（６－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－アミノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（６－（５－（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２０．０ｍｇ、２８．７μｍｏｌ、純度９７．０％、１．００当量）のジオキサン（１．００ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４．０Ｍ、０．５０ｍＬ、９２．９当量）を加えた。この混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（４．００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４．００ｍＬ×３）で抽出した。水性相のｐＨを固体$NaHCO_3$で８に調整し、ＤＣ

Ｍ（４．００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４．００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮して残留物を得た。ＡＣＮ／Ｈ２Ｏ（１／５、２０Ｖ）を加え、２５℃で１時間粉砕し、次いで凍結乾燥して表題化合物（１０．０ｍｇ、１５．８μｍｏｌ、収率５４．９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７６．３（Ｍ＋１）$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．０８（ｓ，１Ｈ），５．２７－５．２１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ）．２．６９－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．６１（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．００－１．７９（ｍ，１１Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，４Ｈ）．

【０１０４】

実施例４

【化１２】



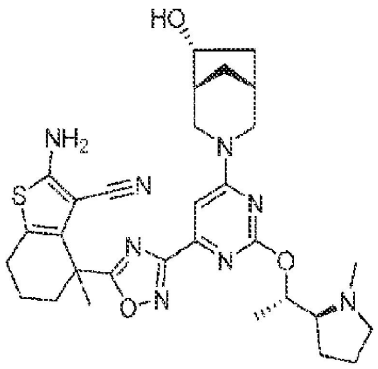
２－アミノ－４－（３－（６－（２，２－ジオキシド－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

実施例２に従って合成した。表題化合物を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：Ｍ／Ｚ＝６５５．４［Ｍ＋１］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：４００ＭＨｚ ＭｅＯＤ－ｄ^4，δ ８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．３３（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．００Ｈｚ ２Ｈ），２．３７－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４７（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ ３Ｈ）．

【０１０５】

実施例５

【化１３】



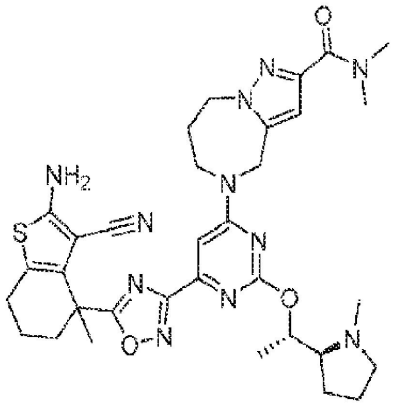
２－アミノ－４－（３－（６－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

実施例２に従って合成した。表題化合物を黄色固体（５００ｍｇ、０．８０４ｍｍｏｌ、収率３０．５％、純度９４．３％、ギ酸塩）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５９１．３［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ　８．５３（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），４．７６－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，１Ｈ）．

【０１０６】

実施例６

【化１４】



５－（６－（５－（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボキサミド

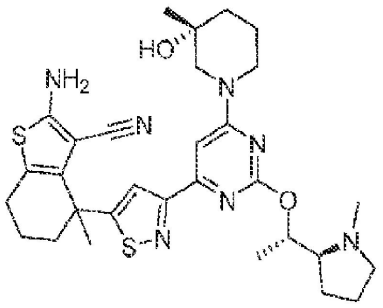
実施例２に従って合成した。表題化合物を白色固体（１５．４ｍｇ、２１．６μｍｏｌ、収率１４．９％、純度９４．５％、ギ酸塩）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ

＝６７２．３［Ｍ＋１］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ^{4}）δ　８．５３（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｍ，８Ｈ），４．１０（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝４．００Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．８５（ｍ，１１Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ）．

【０１０７】

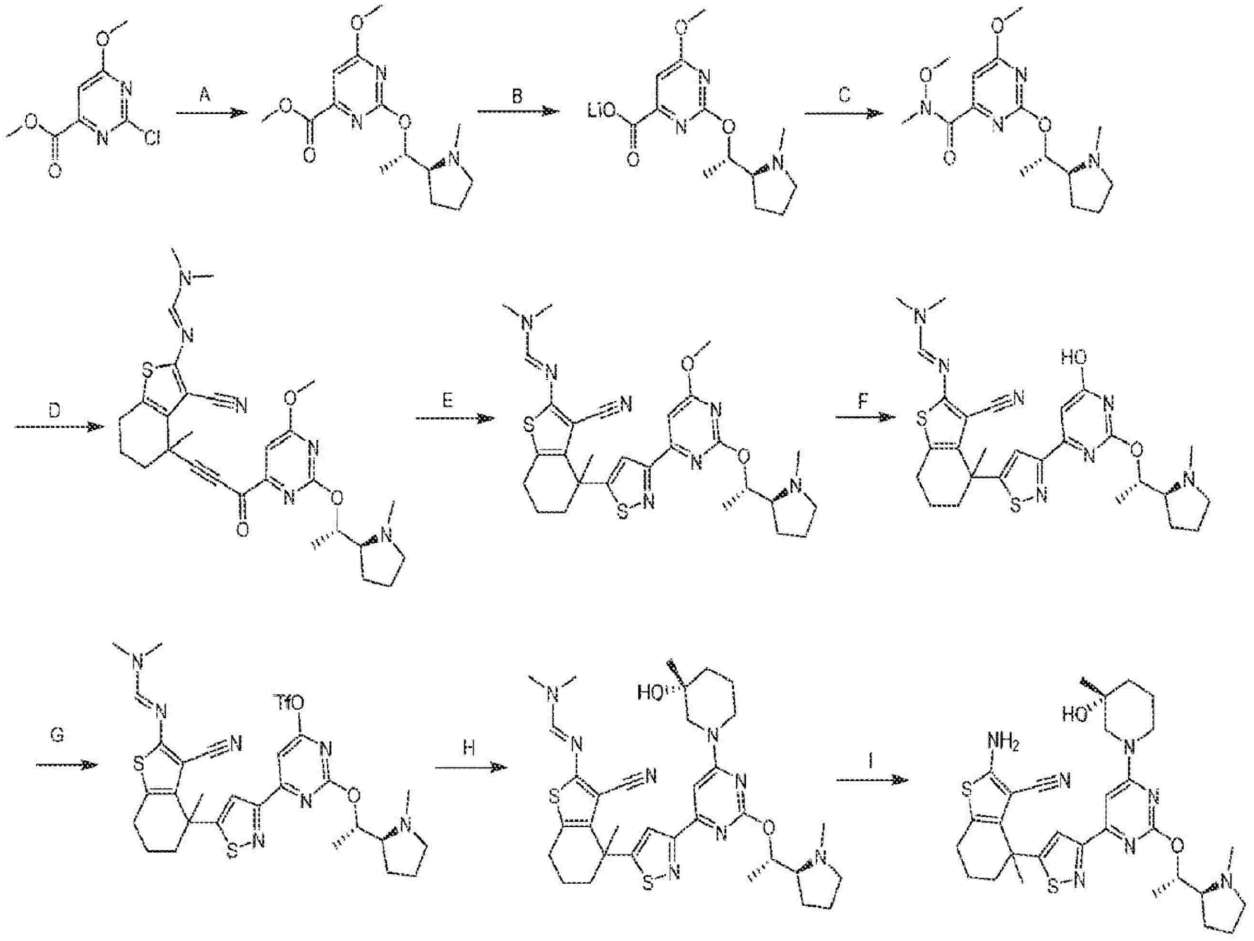
実施例７

【化１５】



２－アミノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化１６】



工程Ａ：メチル６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－

２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシレート。メチル２－クロロ－６－メトキシピリミジン－４－カルボキシレート（２０．０ｇ、９８．７ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エタン－１－オール（１５．３ｇ、１１８ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２００ｍＬ）中の混合物にＤＩＰＥＡ（２５．５ｇ、１９７ｍｍｏｌ、３４．３ｍＬ）をN_2下で２０℃で一度に加えた。反応物を８０℃に加熱し、４０時間撹拌した。残留物を水（２００ｍＬ）に注いだ。水性混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：０）により精製して表題化合物を黄色固体（１８．０ｇ、４８．７ｍｍｏｌ、収率４９．４％、純度８０．０％）として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９６．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０１０８】

工程Ｂ：リチウム６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシレート。メチル６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシレート（１８．０ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１８０ｍＬ）及びH_2O（９０．０ｍＬ）溶液にＬｉＯＨ．H_2O（２．９２ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０℃で２時間撹拌した。この混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（３００ｍＬ×２）で洗浄した。水性混合物を凍結乾燥して表題化合物（１４．０ｇ、４１．３ｍｍｏｌ、収率８４．９％、純度８３．１％）を黄色固体として得た。

【０１０９】

工程Ｃ：Ｎ，６－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキサミド。リチウム６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシレート（１４．０ｇ、４９．７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（９．７１ｇ、９９．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（３２．１ｇ、２４８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２２．７ｇ、５９．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で１時間撹拌した。この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ条件）で精製して表題化合物（８．７０ｇ、２６．８ｍｍｏｌ、収率５３．９％）を黄色油として得た。

【０１１０】

工程Ｄ：（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－３－オキソプロパ－１－イン－１－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド。（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－エチニル－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド（８．０１ｇ、２９．５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０．０ｍＬ）溶液に－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、６７．０ｍＬ）を滴加した。この混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。Ｎ，６－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキサミド（８．７０ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０．０ｍＬ）溶液を－７８℃で加えた。反応物を－７８℃で２時間撹拌した。残留物をNH_4Cl（ａｑ）（５０．０ｍＬ）に注ぎ、撹拌し、この混合物を酢酸エチル（５０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル：１０：１～０：１）で精製して、表題化合物（１１．０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、収率６７．５％、純度８４．２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３５．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０１１１】
工程Ｅ：（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド。（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－３－オキソプロパ－１－イン－１－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド（１．００ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）溶液にNH_2OSO_3H（２３２ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。反応物を２５℃で４時間撹拌した。この反応混合物にＮａＨＳ（２６２ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（１７２ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を５０℃で１時間撹拌した。残留物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２３％～５３％、１０分）で精製して、表題化合物を黄色固体（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率１７．８％、純度８５．０％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ ＭｅＯＤ－d^4）δ ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ １Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．００Ｈｚ １Ｈ），５．３５－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．３７（ｍ，３Ｈ）

【０１１２】
工程Ｆ：（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－ヒドロキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド。（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド（２．００ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、及びＡＣＮ（４．００ｍＬ）の混合物にＴＭＳＣｌ（１．９２ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ、２．２４ｍＬ）及びＮａＩ（２．６５ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）をN_2下で２０℃で一度に加えた。反応物を６０℃で２時間加熱した。反応物を氷水（２０．０ｍＬ）に注ぎ、この混合物をジクロロメタン（１０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物（６００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率２８．９％、純度９４．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０１１３】
工程Ｇ：６－（５－（３－シアノ－２－（（（Ｅ）－（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）イソチアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート。（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－ヒドロキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド（４００ｍｇ、７２５μｍｏｌ）及びＤＣＭ（

４．００ｍＬ）の混合物にＤＩＥＡ（１８．７ｍｇ、１４５μｍｏｌ）及びＴｆ$_2$Ｏ（４０．９ｍｇ、１４５μｍｏｌ、２３．９２ｕＬ）をＮ$_2$下で２０℃で一度に加えた。反応物を４時間撹拌した。この混合物を氷水（１０．０ｍＬ）に注ぎ、水性混合物をジクロロメタン（１０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して表題化合物（４００ｍｇ、５８４μｍｏｌ、収率８０．６％）を黄色固体として得た。

【０１１４】

工程Ｈ．（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド。化合物（Ｒ）－３－メチルピペリジン－３－オール（２５．９ｍｇ、１７１μｍｏｌ、ＨＣｌ）及び６－（５－（３－シアノ－２－（（（Ｅ）－（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）イソチアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（６５．０ｍｇ、９５．０μｍｏｌ）のＴＨＦ（２．００ｍＬ）中の混合物にＤＩＥＡ（３６．８ｍｇ、２８５μｍｏｌ、４９．６ｕＬ）をＮ$_2$下で２５℃で一度に加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌し、水（２．００ｍＬ）に注いだ。この水性混合物を酢酸エチル（２．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２．００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して表題化合物を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４９．４（Ｍ＋１）$^+$

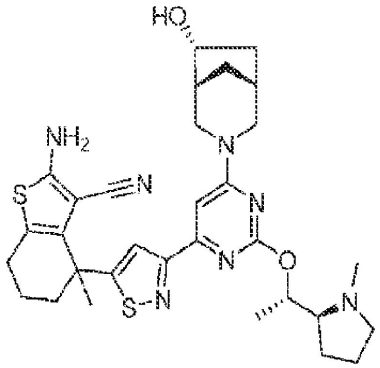
【０１１５】

工程Ｉ：２－アミノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル。（Ｅ）－Ｎ’－（３－シアノ－４－（３－（６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド（５０．０ｍｇ、粗）のＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、１．００ｍＬ）をＮ$_2$下で２０℃で一度に加えた。反応物を１００℃で２時間撹拌した。この混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、９分）で精製して、表題化合物を灰白色固体（１２．０ｍｇ、１６．５μｍｏｌ、収率１７．３％、純度９８．８％、ＦＡ塩）として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９４．３（Ｍ＋１）$^+$　^{1}ＨＮＭＲ：４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ^4：δ７．７３（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，７Ｈ），１．６５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝２．００Ｈｚ，１Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０１１６】

実施例８

【化１７】



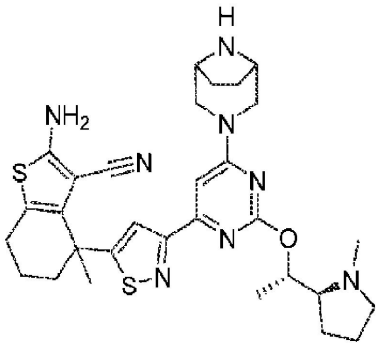
２－アミノ－４－（３－（６－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

実施例７に従って合成した。表題化合物を灰白色固体（ギ酸塩）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：４００ＭＨｚ ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$：δ７．７３（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），５．３２－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２９（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－１．２４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０６．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１１７】

実施例９

【化１８】



４－（３－（６－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－２－アミノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

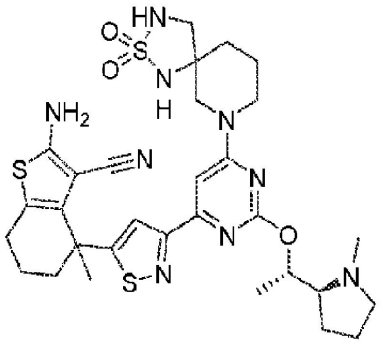
実施例７に従って合成した。表題化合物を灰白色固体（ギ酸塩）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：４００ＭＨｚ ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$：δ ８．５５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），３．４１－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，４Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ ２Ｈ），２．２６（ｓ，１

Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９１．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１１８】

実施例１０

【化１９】



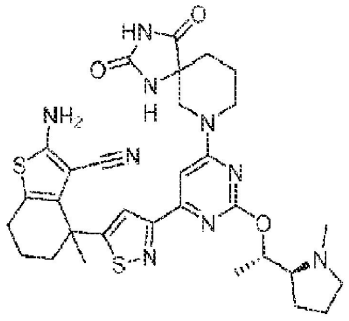
２－アミノ－４－（３－（６－（２，２－ジオキシド－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

実施例７に従って合成した。表題化合物を灰白色固体（ギ酸塩）として得た。１Ｈ　ＮＭＲ：４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ^{4}：δ７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．３４（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｓ，２Ｈ），２．３１－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，６Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．３９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６７０．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１１９】

実施例１１

【化２０】



２－アミノ－４－（３－（６－（２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）イソチアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

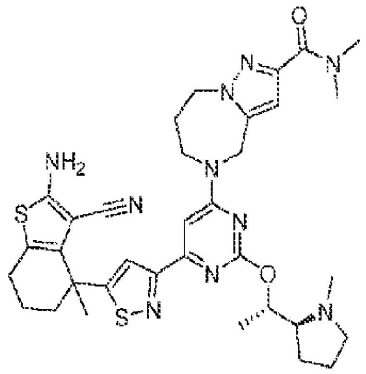
実施例７に従って合成した。表題化合物を灰白色固体（ギ酸塩）として得た。１Ｈ　ＮＭＲ：４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ^{4}：δ７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２２（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，６Ｈ），１．９１（ｓ，

３Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４８．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１２０】

実施例１２

【化２１】



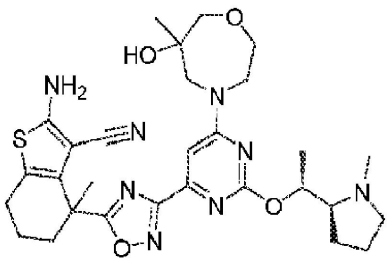
５－（６－（５－（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）イソチアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボキサミド

実施例７に従って合成した。表題化合物を灰白色固体（ギ酸塩）として得た。１Ｈ　ＮＭＲ：４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ^{4}：δ　７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．３４－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，４Ｈ），２．５０－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，７Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６８７．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１２１】

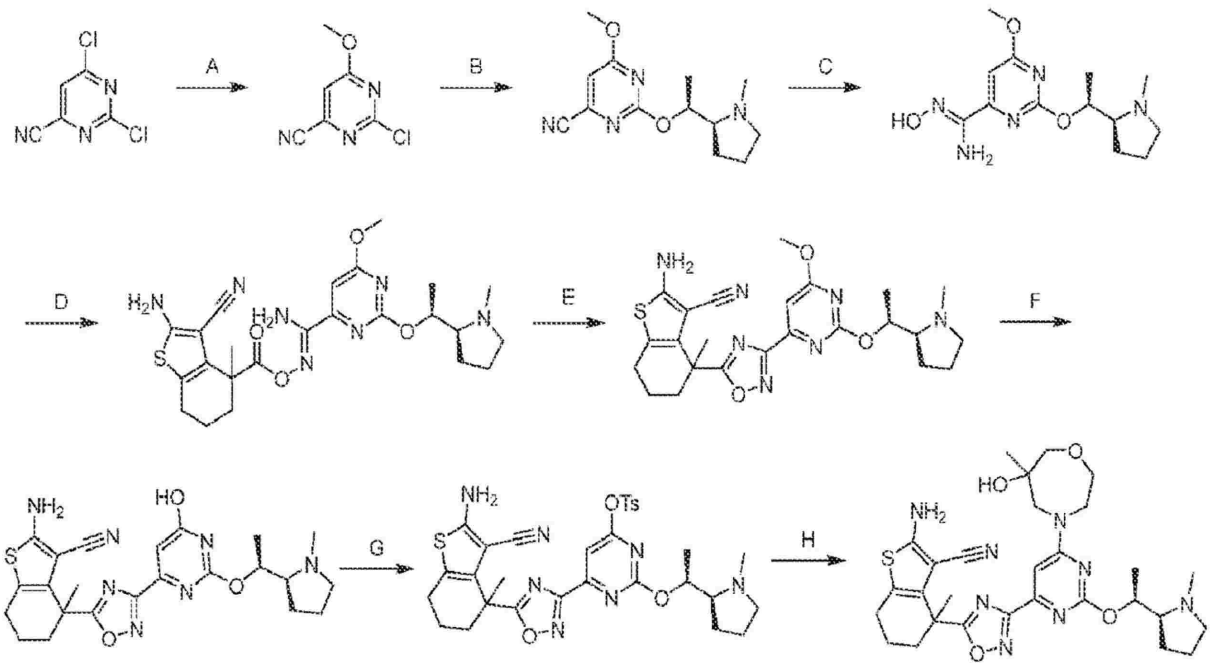
実施例１３

【化２２】



２－アミノ－４－（３－（６－（６－ヒドロキシ－６－メチル－１，４－オキサゼパン４－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化２３】



工程Ａ．２－クロロ－６－メトキシピリミジン－４－カルボニトリル：２，６－ジクロロピリミジン－４－カルボニトリル（１８．６ｇ、１．０当量）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）溶液にCH_3ONa（１９．３ｇ、純度３０％、１．０当量）を加えた。反応物を－４０℃で２時間撹拌した。この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１］により精製して表題化合物（１５．８ｇ、収率８７％）を黄色固体として得た；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．０４（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ）．

【０１２２】

工程Ｂ．６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボニトリル：２－クロロ－６－メトキシピリミジン－４－カルボニトリル（１５．８ｇ、１．０当量）及び（１Ｓ）－１－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］エタノール（１２．０ｇ、１．０当量）のアセトニトリル（２００ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（３６．１ｇ、３．０当量）を加えた。反応物を７０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１］で精製して表題化合物（１７．８ｇ、収率７３％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝２６３．３。

【０１２３】

工程Ｃ．（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド：６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボニトリル（１２．５ｇ、１．０当量）のエタノール（３００ｍＬ）溶液に$NH_2OH・HCl$（４．３０ｇ、１．３当量）及びNa_2CO_3（１３．１ｇ、２．６当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で３時間撹拌した。この混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して表題化合物（１３．８ｇ、粗）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝２９６．２。

【０１２４】
工程Ｄ．（Ｚ）－Ｎ’－（（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボニル）オキシ）－６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド：２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾチオフェン－４－カルボン酸（９．９４ｇ、０．９当量）のＤＭＦ（１５０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（１４．２ｇ、３．０当量）、ＨＯＢｔ（９．４７ｇ、１．５当量）及びＥＤＣＩ（１１．２ｇ、１．３当量）を加えた。反応物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド（１３．８ｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１５０ｍＬ）溶液をこの混合物に加えた。反応物を４５℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（２×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１］で精製して表題化合物（２０．０ｇ、収率７１％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５１４．２。

【０１２５】
工程Ｅ．２－アミノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：（Ｚ）－Ｎ’－（（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－カルボニル）オキシ）－６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキシイミドアミド（２０．０ｇ、１．０当量）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液にCs_2CO_3（２１．６ｇ、２．０当量）を加えた。反応物を７０℃で１時間撹拌した。この混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１］で精製して表題化合物（１５．０ｇ、収率７４％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝４９６．４。

【０１２６】
工程Ｆ．２－アミノ－４－（３－（６－ヒドロキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：２－アミノ－４－（３－（６－メトキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル（８．００ｇ、１．０当量）のＤＭＡｃ（８０ｍＬ）溶液にＮａＳＥｔ（５．４７ｇ、５．０当量）を加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。この混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で洗浄した。水性相を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８（２５０×７０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：７％～３７％　２０分］で精製して、表題化合物（３．８０ｇ、収率６１％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝４８２．３。

【０１２７】
工程Ｇ．６－（５－（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート：２－アミノ－４－（３－（６－ヒドロキシ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリ

ミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル（３．８０ｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（２．４０ｇ、３．０当量）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（２．２６ｇ、１．５当量）を０℃で滴加した。反応物を２０℃で１時間撹拌した。この混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［Al_2O_3、酢酸エチル］で精製して表題化合物（４．００ｇ、収率８０％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６３６．２。

【０１２８】

工程Ｈ．２－アミノ－４－（３－（６－（６－ヒドロキシ－６－メチル－１，４－オキサゼパン４－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル：６－（５－（２－アミノ－３－シアノ－４－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１００ｍｇ、１．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（１００ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に６－メチル－１，４－オキサゼパン６－オール（３９．５、１．５当量、ＨＣｌ）及びＤＩＥＡ（１０２ｍｇ、５．０当量）を加えた。反応物を８０℃で１時間撹拌した。この混合物を濾過した。濾液を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ；勾配：９分で３０％～６０％　Ｂ］で精製して表題化合物（５．５０ｍｇ、収率５．８％）を灰白色固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝７．３６－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５９５．４。

【０１２９】

実施例Ａ

ＫＲａｓ結合アッセイ

この実施例は、本発明の例示的な化合物がＫＲａｓに結合し、ＫＲａｓ結合部位を占める標識トレーサーリガンドを置き換えることができることを示す。$KRas^{WT}$、$KRas^{G12A}$、$KRas^{G12C}$、$KRas^{G12D}$、$KRas^{G12R}$、$KRas^{G12S}$、$KRas^{G12V}$、$KRas^{G13D}$、又は$KRas^{Q61H}$をアッセイに使用した。

【０１３０】

ＫＲａｓに結合する化合物の能力は、ＴＲ－ＦＲＥＴ移動アッセイを用いて測定した。ビオチン化ＫＲａｓ（アミノ酸１～１６９に対応する、Ａｃｃｅｌｅｇａｎ　Ｉｎｃ．で製造）を緩衝液（５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、５ｍＭ　$MgCl_2$、０．００５％　Ｔｗｅｅｎ－２０及び１ｍＭ　ＤＴＴ）中の特別注文Ｃｙ５標識トレーサー、テルビウムストレプトアビジン（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｉｎｃ．）及び化合物（１％　ＤＭＳＯ最終）と共にインキュベートした。室温での６０分間のインキュベーション後、ＢＭＧ　ＬＡＢＴＥＣＨ　ＣＬＡＲＩＯ　ｓｔａｒ　Ｐｌｕｓを使用してＴＲ－ＦＲＥＴを介して反応を測定した。対照（ＰＯＣ）の１００パーセントは、ＤＭＳＯ対照を使用することにより決定し、０　ＰＯＣは、ＫＲａｓへのトレーサーの結合を完全に阻害する対照化合物の濃度

を用いて決定する。ＰＯＣ値を４－パラメーターＩＣ５０式に適合させ、ＩＣ５０を報告した。

【０１３１】

【表１】

表１

例示的な式(I)の化合物によるKRasへの結合(IC_{50}nM)

Ex. No.	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
1	42	43	28	22	74	117	82	106	90
2	18	6	4	14	37	36	49	54	41
3	18	767	728	195	315	656	879	1057	912
4	6	5	4	10	24	26	29	26	23
5	413	62	38	69	269	233	250	313	265
6	1835	746	669	474	1078	1110	1587	1107	1516
7	127	46	23	129	128	170	132	174	158
8	505	96	59	160	167	224	204	275	296
9	36	1042	1340	566	1322	2285	3076	3493	3423
10	3	4	<2	31	24	9	35	15	25
11	93	76	34	326	190	263	240	262	188
12	623	163	156	417	584	533	551	457	596
13	11	6	4						

【０１３２】

実施例Ｂ

例示的な式（Ｉ）の化合物によるＥＲＫ（ＨＴＲＦ）のＫＲａｓリン酸化の阻害

Ｃｉｓｂｉｏ ＨＴＲＦ Ａｄｖａｎｃｅｄ ｐＥＲＫアッセイカタログ＃６４ＡＥＲＰＥＨ

細胞：ＭＫＮ１、ＰＳＮ１

【０１３３】

手順：

・　１日目：３８４ウェル白色固体底プレート；ＲＰＭ１＿１０％　ＦＢＳに６，０００細胞／ウェル－２５μｌ／ウェルで播種する。３７℃／５％　ＣＯ２で一晩インキュベートする。

・　２日目：２５ｎｌの１０ｍＭ化合物の１０点希釈物を１：３（Ｃｆ＝１０ｕＭ）でエコートランスファーし、３７℃／５％　ＣＯ２で３時間インキュベートする。

・　８．５μｌ／ウェルの４Ｘ溶解緩衝液／２５Ｘブロッキング試薬を添加し（培地を捨てない）、シェーカー上で室温で３０分間インキュベートする。

・　検出緩衝液で希釈した４．２５μｌ／ウェル１Ｘ－ｐＥＲＫ－Ｄ２及び１Ｘ－ｐＥＲＫ－Ｋのコンジュゲート化合物を総８．５μｌ／ウェルで添加する。

・　覆って室温で４時間インキュベートする。

・　ＣｌａｒｉｏＳｔａｒを使用してＨＴＲＦを読み取る

細胞：ＡＳＰＣ１、Ｈ７２７、Ａ５４９、Ｈ４６０、ＨＣＴ１１６、Ｈ３５８

培養／アッセイ培地：ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％　ＦＢＳ

【０１３４】

手順：

細胞播種

１．　フラスコから細胞を回収するには、０．０５％トリプシン／ＥＤＴＡ溶液を使用する。１０ｍＬの培地を添加してトリプシン処理を停止する。細胞を円錐底５０ｍＬ遠沈管にピペットで移し、５分×１０００ｒｐｍで遠心分離する。
２．　細胞ペレットを培地に再懸濁し、細胞数を取得した後、新鮮な培地を使用して細胞密度を調整する。
３．　５０μＬ培地を有する細胞培養プレートに６，０００細胞を播種する。
４．　細胞プレートを３７℃、５％　ＣＯ２インキュベーター内で一晩インキュベートする。
【０１３５】
化合物滴定
１．　Ｔｅｃａｎを使用して化合物添加を完了する。化合物は、最高１０ｕＭ、３倍希釈、及び１０用量から開始する。最終ＤＭＳＯ濃度は０．８％である。０．２ｕＭトラメチニブを最小対照として分注した。
２．　細胞プレートをインキュベーター内で３時間インキュベートする。
【０１３６】
シスビオ（ｃｉｓｂｉｏ）ｐＥＲＫ　ＨＴＲＦキットを用いた検出
１．　１容量の４ｘ溶解緩衝液を３容量の脱イオン水で希釈する。次いで、１００Ｘブロッキング試薬を添加する。溶解緩衝液を氷上で保つ。
２．　化合物処理の終了時、培地を振り落とす。
３．　Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを使用して３５μＬの溶解緩衝液／ウェルを添加する。次いで、プレート撹拌機上に置き、３００ｒｐｍで４℃で４０分間振盪する。
４．　ＨＴＲＦ抗体緩衝液を作製する。各アッセイプレートについて、５０μＬのｄ２－コンジュゲート抗体を９５０μＬの検出緩衝液と混合する。同様に、５０μＬのＣｒｙｐｔａｔｅ抗体を９５０μＬの検出緩衝液と混合する。次いで、２つの希釈抗体を一緒に混合する。
５．　３．４μＬ抗体緩衝液を空アッセイプレートのウェルに分注する。プレートを密封し、プレートを３０秒×１０００ｒｐｍで遠心分離する。
６．　４℃溶解の終了時、溶解物プレートを３分×１５００ｒｐｍで遠心分離する。
７．　Ｂｒａｖｏを使用して、細胞培養プレートから１３．６μＬの溶解物をアッセイプレートに移動する。次いで、アッセイプレートを室温で２時間インキュベートする。
８．　インキュベーションの終了時、プレートを３０秒×１０００ｒｐｍで遠心分離した後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ上でプレートを読み取る。
【０１３７】

【表２】

表２

例示的な式(I)の化合物によるERKのKRas媒介リン酸化の阻害(HTRF IC_{50}nM)

Ex. No.	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
1	3738	6445	593						>10000
3	5945	>10000	>10000						>10000
6	7724	>10000							
7	5835	4474							
8	7401	3376							
9	3011	10000							
10	898	3895	10	962	727	288	216		9303
13	507	469	44	899	689	394	43		>10000

【０１３８】

本発明をその特定の実施形態に関連して説明してきたが、それは、さらなる修正が可能であり、本出願は、任意の変形、使用、又は本発明の適応は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が属する技術分野内の既知の又は慣習的な実施の範囲内にあり、本明細書の上に示された本質的な特徴に適用され得るような本開示からの逸脱を含み、添付の特許請求の範囲内で以下に記載されるようなものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/025191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 239/32; C07D 333/66 (2023.01)
ADD. - A61K 31/506; A61P 35/00 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 239/32; C07D 333/66 (2023.08)
ADD. - A61K 31/506; A61P 35/00 (2023.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0380574 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 09 December 2021 (09.12.2021) entire document	1, 6
A	PUBCHEM, SID 459101401, Modify Date: 03 January 2022 [retrieved on 25 July 2023].,Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/459101401> entire document	1, 6
A	US 2019/0270743 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 05 September 2019 (05.09.2019) entire document	1, 6
A	WO 2022/098625 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 12 May 2022 (12.05.2022) entire document	1, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 September 2023	OCT 10 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/025191

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 6

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/025191

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-6 are drawn to compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical compositions thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each "(CH2)1-2" is "(CH2)"; X is CR; Y is CR; Z is O; n is 1; each R is independently H; R1 is located on the carbon directly adjacent to the nitrogen atom and is C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl; and each R2 is independently C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl, and pharmaceutical compositions thereof. It is believed that claims 1 and 6 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each "(CH2)1-2" is "(CH2)"; X is CR; Y is CR; Z is S; n is 1; each R is independently H; R1 is located on the carbon directly adjacent to the nitrogen atom and is C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl; and each R2 is independently C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl, and pharmaceutical compositions thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables X, Y, Z, n, R, R1, R2, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and a pharmaceutically acceptable excipient, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by Substance Record for SID 459101401 to PubChem (hereinafter, "PubChem") and US 2019/0270743 A1 to Mirati Therapeutics, Inc. et al. (hereinafter, "Mirati").

PubChem teaches a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

Mirati teaches a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and a pharmaceutically acceptable excipient (Para. [0037], [I]n another aspect of the invention, pharmaceutical compositions are provided comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61K 31/551	*(2006.01)*	A61K	31/551	
A61K 31/553	*(2006.01)*	A61K	31/553	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

２．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100162684
弁理士 呉 英燦

(72)発明者 クリーク，スビトラーナ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ワン，シャオルン
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC75 CB05 CB12 CB27 GA03 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56 MA58 MA60 MA63 MA65 MA66 NA14 ZA89 ZB26 ZB27